

Krztusiec — stara choroba i nowe metody zapobiegania

Pertussis — an old disease, new methods of prevention

STRESZCZENIE

Krztusiec pozostaje istotną epidemiologicznie chorobą występującą w Polsce. Przebieg choroby jest szczególnie ciężki u dzieci w wieku do 6. miesiąca życia. W tym okresie ryzyko powikłań i zgonów jest najwyższe. W celu zredukowania ryzyka wystąpienia choroby u noworodków od 2016 roku w Polsce zaleca się szczepienie kobiet po 28. tygodniu ciąży. Przeprowadzone badania potwierdzają, że najważniejszą rolę w ochronnych działaniach szczepiennych kobiet ciężarnych odgrywają lekarze podstawowej opieki zdrowotnej.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 3, 107–113

Słowa kluczowe: krztusiec, kobiety ciężarne, noworodki, niemowlęta, szczepienie, lekarz rodzinny

ABSTRACT

Pertussis continues to be an important epidemiologically issue in Poland. Infants aged to 6 months are at great risk of serious complications including death. In Poland since 2016 it is recommended to vaccinate women during pregnancy after 28 week gestation in order to reduce the risk of developing pertussis in infants. According to studies physicians have a key role as the most trusted source of information and their recommendation has high impact on pregnant women.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 3, 107–113

Key words: pertussis, pregnant women, newborns, infants, vaccination, physician, GP

Krztusiec (koklusz, *pertusis*, *whooping cough*) jest wysoko zakaźną ostrą chorobą bakteryjną, charakteryzującą się nawracającymi ciężkimi napadami kaszlu oraz dusznością. Czynnikiem etiologicznym choroby jest Gram-ujemna tlenowa pałeczka krztuśca (*Bordetella pertussis*) nietworząca spor [1, 2]. Bakteria produkuje toksynę krztuścową odpowiedzialną za martwicę nabłonka, ze szczególnym powinowactwem do nabłonka górnych dróg oddechowych, co zaburza produkcję śluzu oraz wpływa na odruch kaszlowy.

Katarzyna Rosłonkiewicz-Wiechowska

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Rosłonkiewicz-Wiechowska
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 2, 80-211 Gdańsk
e-mail: k.roslonkiewicz@gmail.com

Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 1897-3590



**Krztusiec jest
wysokozakaźną ostrą
chorobą bakteryjną
charakteryzującą się
nawracającymi ciężkimi
napadami kaszlu oraz
dusznością**



**Największe ryzyko
powikłań występuje
u niemowląt,
a w szczególności dzieci
do 6. miesiąca życia**

Śluz staje się gęsty i lepki [2]. Krztusiec szerzy się głównie drogą kropelkową lub przez bezpośredni kontakt. Rezerwuarem choroby są ludzie chorzy. W pierwszych tygodniach choroby zakaźność sięga 80%. Okres wylegania krztuśca to — według różnych źródeł — od 5 do 21 dni. Okres zakaźności choroby sięga od kilku dni przed wystąpieniem kaszlu do trzech tygodni po jego pojawieniu się. Wdrożenie antybiotykoterapii przerywa zakaźność chorego już po pięciu dniach [1].

Klasyczny przebieg krztuśca składa się z trzech faz:

- nieżytowej,
- kaszlu napadowego,
- zdrowienia.

U pacjentów dorosłych objawem choroby może być wyłącznie kaszel. Krztusiec jest jedną z najczęstszych przyczyn występowania przewlekłego kaszlu wśród młodzieży i młodych dorosłych. W fazie nieżytowej typowymi są objawy kataralne, które po około 1–2 tygodniach przechodzą w napadowy, początkowo suchy, a następnie produktywny kaszel. Pierwsze napady kaszlu występują głównie nocą.

W okresie kaszlu napadowego pojawia się kaszel z charakterystycznym świstem oraz dusznością wdechową. W czasie ataku dochodzi często do zaczerwienienia lub zasinienia twarzy. Może temu również towarzyszyć mimowolne oddanie stolca, moczu lub wymioty. Mogą pojawić się wylewy do spojówek oraz wybroczyny na twarzy. Pod koniec ataku chorzy zwykle odkrztuszają gęstą płwocinę. W przeciwieństwie do starszych dzieci (u których krztusiec ma zwykle typowe objawy) u dzieci małych jedynymi symptomami choroby mogą być bezdechy i drgawki uogólnione. Okres kaszlu napadowego trwa od dwóch do ośmiu tygodni.

Okres zdrowienia to czas od trzech do czterech miesięcy, w którego trakcie napady kaszlu stopniowo ustępują, choć okresowo mogą również nasilać się w przypadku koinfekcji lub nadmiernego wysiłku.

Największe ryzyko powikłań chorobowych pojawia się u niemowląt, w szczególności do

6. miesiąca życia [25]. Natomiast do 3. miesiąca życia zwiększone jest ryzyko hospitalizacji i zgonu z powodu tej choroby [3].

Powikłania obejmują zarówno układ oddechowy (zapalenie płuc, niedodma, odma opłucnowa), jak i układ nerwowy [napady drgawkowe, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), encefalopatię niedotlenieniową]. Powikłania częściej występują u małych dzieci. Część związana jest bezpośrednio z nadmiernym wysiłkiem w trakcie kaszlu. Są to przepukliny brzuszne i pachwinowe, urazy mięśniowo-szkieletowe, wypadanie odbytnicy lub wylewy spojówkowe.

Rozpoznanie kliniczne choroby można potwierdzić za pomocą badań mikrobiologicznych lub serologicznych. Standardowym badaniem jest hodowla wymazu z nosogardzieli. Niesie ona jednak duże ryzyko (około 50%) wyniku fałszywie ujemnego, zwłaszcza u osób, u których rozpoczęto antybiotykoterapię lub uprzednio już szczepionych. Alternatywnymi są badania molekularne (PCR, *polymerase chain reaction*), bezpośrednia fluorescencja przeciwciał (DFA, *direct fluorescent antibody*) lub metody serologiczne (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*), wykrywające swoiste przeciwciała przeciwko toksynie krztuścowej lub hemaglutyninie włókienkowej, wykonywane w dwóch grupach IgA i IgG [4].

W Polsce zgłaszanie podejrzeń krztuśca do Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej jest obowiązkowe.

W leczeniu krztuśca stosuje się makrolidy lub — w razie ich nietoleracji — kotrimoksazol. Leczenie rozpoczęte w fazie nieżytowej łagodzi i skraca czas trwania choroby. W drugiej fazie krztuśca, po wystąpieniu napadów kaszlu, wdrożenie antybiotykoterapii redukuje zakaźność chorego dla otoczenia.

Według oficjalnych raportów Zakładu Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego — Państwowego Zakładu Higieny w 2015 roku nastąpił znaczny wzrost zachorowań na krztusiec, w porównaniu z rokiem wcześniejszym, to jest 4959 zacho-

rowań w 2015 vs. 2102 w roku 2014. Epidemia krztuśca wystąpiła w 2012 roku i dotyczyła 4684 chorych [4]. Zwiększona liczba zachorowań występuje cyklicznie co około 2–5 lat. Podaje się, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za ten stan jest wygaszanie w populacji odporności poszczepiennej oraz zmiana odporności po przebyciu choroby. Odporność poszczepienna waha się i wynosi od pięciu lat po szczepieniu acelularnym do 3–10 lat po szczepionce pełnokomórkowej. Po zachorowaniu naturalna odporność utrzymuje się zwykle od 10 do 15 lat.

W przypadku epidemii krztuśca najbardziej zagrożoną grupą są małe dzieci, a zwłaszcza niemowlęta do 6. miesiąca życia.

Pierwszą szczepionkę przeciw krztuścowi, tężcowi i błonicy (DTP, *diphtheria, tetanus, pertussis*) opracowano w Stanach Zjednoczonych w 1942 roku [21]. Była to szczepionka pełnokomórkowa, zawierająca inaktywowane pałeczki krztuśca. W latach 70. XX wieku pojawiły się pierwsze niepotwierdzone doniesienia o korelacji szczepienia DTP z wystąpieniem encefalopatii u zaszczepionych dzieci. W celu minimalizacji ryzyka działań niepożądanych w 1981 roku Yuji Sato opracował w Japoni acelularną szczepionkę przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, wykorzystując oczyszczoną hemaglutyninę produkowaną przez pałeczkę krztuśca. Choć powiązanie szczepień z uszkodzeniami OUN u dzieci nigdy nie zostało naukowo potwierdzone, w niektórych krajach stosuje się wyłącznie acelularną szczepionkę o zmniejszonym ryzyku działań ubocznych i jednocześnie zmniejszonym czasie występowania odporności poszczepiennej. Szczepionka acelularna jako jedyna może być wykorzystywana w szczepieniu osób dorosłych i dzieci po 3. roku życia, a także powinna być wykorzystywana u dzieci z przeciwwskazaniem do stosowania pełnokomórkowej komponenty krztuśca.

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na rok 2017 pierwsze szczepienie dzieci przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi po-

winno być wykonane w 7.–8. tygodniu życia. Druga dawka szczepienia podstawowego winna być podana w 3.–4. miesiącu życia. Trzecia w 5.–6. miesiącu, a czwarta w 16.–18. miesiącu życia. Według obserwacji u 80–90% dzieci immunizacja następuje po trzeciej dawce podstawowej [20]. Do tego czasu dziecko znajduje się w tak zwanym oknie serologicznym i ryzyko powikłań jest bardzo wysokie.

Szczepienia podstawowe wykonuje się szczepionką pełnokomórkową, a w przypadku przeciwwskazania do niej — dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży lub o wadze urodzeniowej poniżej 2500 g — szczepionką acelularną.

Szczepionkę błonniczo-tężcową wykorzystuje się w przypadku orzeczenia o przeciwwskazaniu do komponenty krztuścowej. Dawki przypominające wykonywane komponentą bezkomórkową krztuśca odbywają się w 6. i 14. roku życia. Od 2016 roku szczepienie przeciw krztuścowi zostało dodatkowo wprowadzone do istniejącego już szczepienia przeciw błonicy i tężcowi i jest wykonywane w 14. roku życia.

Przeciwwskazania do stosowania szczepionki pełnokomórkowej przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi:

1. choroby układu nerwowego o progresywnym charakterze;
2. reakcja anafilaktyczna po poprzedniej dawce szczepionki;
3. poważne objawy niepożądane po poprzedniej dawce szczepionki:
 - drgawki do trzech dni od podania szczepionki,
 - nieukożony płacz dziecka do 2. doby po podaniu szczepionki, utrzymujący się co najmniej trzy godziny,
 - gorączka powyżej 40,5°C bez innej przyczyny do 7 dni od szczepienia,
 - epizod hipotoniczno-hiperaktywny do 7 dni po szczepieniu.

Dwa pierwsze przeciwwskazania oraz encefalopatia bez innej wykrytej przyczyny występująca do 7 dni od wakcynacji są również



Zwiększona liczba zachorowań występuje cyklicznie co około 2–5 lat



Szczepionka acelularna jako jedyna może być wykorzystywana w szczepieniu osób dorosłych i dzieci po 3. roku życia

Jedyną skuteczną metodą zapobiegania epidemiom krztuśca są szczepienia

Badania sugerują, iż zakażenie noworodka wywołują przeważnie bliscy dziecka

przeciwwskazaniami do podania szczepionki acelularnej [27].

Jedyną skuteczną metodą zapobiegania epidemiom krztuśca są szczepienia obowiązkowe, a także szczepienia zalecane. Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na rok 2017 szczepienia zalecane dotyczą:

- dzieci, które nie otrzymały dawki przypominającej szczepionki w 6. roku życia;
- młodzieży w wieku 19 lat, zamiast dawki przypominającej szczepionki błonniczo-tężcowej (Td);
- wszystkich osób dorosłych — pojedyncza dawka przypominająca co 10 lat zamiast dawki przypominającej szczepionki błonniczo-tężcowej;
- personelu medycznego mającego kontakt z noworodkami i niemowlętami;
- osób w podeszłym wieku;
- osób z otoczenia noworodków i niemowląt do ukończenia 12. miesiąca życia;
- kobiet planujących ciążę lub będących po 28. tygodniu ciąży (zalecenie zostało po raz pierwszy wprowadzone w Polsce w 2016 roku).

Szczepienia obowiązkowe przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi — szczepienia podstawowe

- 2. miesiąc życia (7.–8. tydzień)
— szczepionka pełnokomórkowa*
- 3.–4. miesiąc życia
— szczepionka pełnokomórkowa*
- 5.–6. miesiąc życia
— szczepionka pełnokomórkowa*
- 16.–18. miesiąc życia
— szczepionka pełnokomórkowa*

*u dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia pełnokomórkowego, dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2500 g, szczepienie wykonywane jest szczepionką bezkomórkową

Szczepienia obowiązkowe przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi — szczepienia przypominające

- Po ukończeniu 5. roku życia, w 6. roku życia
— szczepionka bezkomórkowa
- Po ukończeniu 13. roku życia, w 14. roku życia
— szczepionka bezkomórkowa

Szczepienia zalecane wykonywane szczepionką bezkomórkową

- Dzieci, które nie otrzymały dawki przypominającej szczepionki w 6. roku życia
- Młodzież w wieku 19 lat zamiast dawki przypominającej szczepionki błonniczo-tężcowej
- Wszystkie osoby dorosłe — pojedyncza dawka przypominająca co 10 lat, zamiast dawki szczepionki błonniczo-tężcowej
- Osoby w wieku podeszłym
- W związku z przestankami epidemiologicznymi personel medyczny mający kontakt z noworodkami i niemowlętami
- Osoby z otoczenia noworodków i niemowląt do ukończenia 12. miesiąca życia
- Kobiety planujące ciążę lub w ciąży (po 28. tygodniu ciąży)

Zalecane w Polsce szczepienia przeciw krztuścowi są zgodne ze światowymi badaniami i wskazaniami, zwłaszcza z uwzględnieniem wspomnianego już ryzyka chorobowego dla dzieci do 6. miesiąca życia. Badania sugerują, iż zakażenie noworodka wywołują przeważnie bliscy dziecka. W 33–45% przypadków są to matki, w 12–21% ojcowie i w mniejszym stopniu rodzeństwo [5]. Mając powyższe na względzie, opracowano pierwszą strategię przeciwdziałania epidemii krztuśca wśród małych dzieci — strategię kokonu. Podstawowym założeniem metody jest zaszczepienie osób z otoczenia małego dziecka, w celu eliminacji potencjalnych źródeł szerzenia infekcji. W latach 2011–2012 we wschodniej części Australii rodzicom noworodków wykonano darmowe szczepienia. Przynajmniej 60% dzieci objętych programem miało jednego zaszczepionego rodzica. Badania nie wykazały jednak znaczącego spadku zachorowań u dzieci [17]. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że rodzice nie są jedynymi członkami rodziny, z którymi małe dziecko ma styczność, a zatem nie są jedynym źródłem potencjalnego zagrożenia. W celu pełnej ochrony kokonowej dziecka, należałoby objąć szczepieniem wszystkie osoby mające styczność z małym dzieckiem. Niestety z uwagi na czynniki ekonomiczne i społeczne jest to niemożliwe [17].

Rekomendowane były również dwie inne strategie dotyczące kobiet planujących ciążę i kobiet w porożu. Pierwsza jest nieskuteczna ze względu na znaczący spadek przeciwciał poszczepiennych. Już po dwóch latach tylko 40% zaszczepionych kobiet w okresie do dwóch lat przed ciążą ma minimalny zalecany poziom przeciwciał [6].

Druga strategia rekomendowana była w niektórych stanach Stanów Zjednoczonych i okazała się mało efektywna ze względu na brak transferu przeciwciał przezłożyskowo, małą wyszczepialność kobiet w porożu oraz niewielką liczbę przeciwciał przekazywanych w mleku matki [7].

Obecnie strategią rekomendowaną przez większość ośrodków na świecie jest szczepienie kobiet ciężarnych. Jak wyżej wspomniano w 2016 roku rekomendacja ta znalazła się również w polskim Programie Szczepień Ochronnych.

Szczepienia zgodnie z zaleceniami ze Stanów Zjednoczonych, Australii, Nowej Zelandii, Izraela i Belgii powinny być wykonywane u kobiet po 20. tygodniu ciąży — najlepiej pomiędzy 27.–36. tygodniem ciąży. Szczepienia wykonuje się niezależnie od poziomu przeciwciał u ciężarnej oraz od jej wcześniejszej historii szczepień. Zalecane są w trakcie każdej ciąży, ponieważ poziom przeciwciał istotnie spada do roku po szczepieniu [8–10, 20].

Szczepienie może być wykonywane szczepionką złożoną przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi, z acelularną komponentą krztuśca. Szczepienie kobiet ciężarnych ma na celu zmniejszenie ryzyka zakażenia noworodka i niemowlęcia w pierwszych miesiącach życia. Średni okres półtrwania przeciwciał przeciwkrztuścowych przetransferowanych od matki wynosi od 6 do 7 tygodni [3, 11, 12]. Jest to okres, w którym zgodnie z programem podawana jest pierwsza dawka szczepionki u dziecka [18].

Szczepienie kobiet ciężarnych działa w trzech sferach:

- zmniejsza potencjalne ryzyko zakażenia dziecka przez matkę,
- zapewnia transfer przeciwciał przez łożysko oraz
- zapewnia produkcję specyficznego dla krztuśca przeciwciała w mleku matki.

Czas szczepienia ciężarnej ma znaczenie. Wyższy poziom przeciwciał uzyskano w badaniach krwi pępowinowej noworodków, których matki szczepione były pomiędzy 27. a 30. tygodniem ciąży, w porównaniu z matkami szczepionymi po 31. lub przed 27. tygodniem ciąży. Badanie to zostało wykonane w Izraelu. Wykazano, że szczepienie jest skuteczne w 85% przypadków [9]. Jest to związane z narastającym od 17. tygodnia ciąży transferem przezłożyskowym przeciwciał w klasie IgG. Poziom przekazanych przeciwciał zależy od ich stężenia we krwi matki oraz od prawidłowego funkcjonowania łożyska [11].

W Wielkiej Brytanii i w Nowej Zelandii rekomenduje się szczepienia aż do 38. tygodnia ciąży. Potwierdzają to badania czasu półtrwania przeciwciał, wynoszącego od 36 do 47 dni [16, 19, 21]. Część źródeł jako optymalny czas szczepienia podaje dwa tygodnie przed porodem. Badania te nie były potwierdzone poziomem przeciwciał w krwi pępowinowej dzieci [3]. W Polsce, dla przypomnienia, szczepienia zalecane są po 28. tygodniu ciąży.

W badaniach nie wykazano znaczących działań ubocznych zaobserwowanych u płodu i noworodka. Nie wykazano zwiększonej częstości porodów przedwczesnych czy nadciśnienia tętniczego. Zaobserwowano niewielki statystycznie wzrost ryzyka zapalenia błon płodowych i łożyska [13]. Zgłaszane przez zaszczepione pacjentki dolegliwości dotyczyły głównie niewielkich zmian poszczepiennych: ból, obrzęk, rumień lub gorączka [19].

W krajach, w których obowiązuje szczepienie ciężarnych, główną przeszkodą dla ich wykonania jest brak świadomości matek o takiej możliwości oraz brak zgody matek na szczepienie. Brak zgody kobiety motywują



Obecnie strategią rekomendowaną przez większość ośrodków na świecie jest szczepienie kobiet ciężarnych



Wyższy poziom przeciwciał uzyskano w badaniach krwi pępowinowej noworodków, których matki szczepione były pomiędzy 27. a 30. tygodniem ciąży



**W badaniach nie wykazano
znaczących działań
ubocznych na płód
i noworodka**

zwykle obawą przed skutkami ubocznymi i wpływem szczepienia na rozwój dziecka.

W badaniach przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii wskazano na olbrzymią rolę lekarza rodzinnego przekonującego do wykonania przez pacjentkę szczepienia. W porównaniu z modelem ze Stanów Zjednoczonych, gdzie szczepienie rekomenduje głównie ginekolog, model z polecającym lekarzem rodzinnym, który zaleca i jednocześnie wykonuje szczepienie, zapewnia zdecydowanie wyższy poziom wyszczepialności wśród ciężarnych. W Belgii uzyskano w takim modelu blisko 50% wyszczepialność [14].



**W badaniach
przeprowadzonych
w Wielkiej Brytanii
wskazano na olbrzymią
rolę lekarza rodzinnego
przekonującego do
wykonania przez pacjentkę
szczepienia**

WNIOSKI

W związku ze wzrastającą w ostatnich latach zachorowalnością na krztusiec oraz z uwagi na pojawienie się od 2016 roku rekomendacji dotyczących szczepień kobiet w ciąży, szczególnie ważnym stało się informowanie pacjentek o możliwości wakcynacji. Rolą lekarzy, a przede wszystkim lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jest uświadomienie potencjalnych korzyści, przy minimalnym ryzyku działań niepożądanych. Wiedza i pomoc lekarza w wykonaniu szczepienia mogą uchronić dziecko przed potencjalnym ryzykiem ciężkich powikłań krztuśca, w tym zgonu.

PIŚMIENNICTWO

1. Whooping Cough. SpringerReference. , doi: [10.1007/springerreference_85112](https://doi.org/10.1007/springerreference_85112).
2. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych . : 2227–2228.
3. Payakachat N, Hadden KB, Ragland D. Promoting rates. *Vaccine*. 2016; 34: 179–186.
4. Główny Inspektor Sanitarny. Stan sanitarny Kraju w roku 2015.
5. Carcione D, Regan AK, Tracey L, et al. The impact of parental postpartum pertussis vaccination on infection in infants: A population-based study of cocooning in Western Australia. *Vaccine*. 2015; 33(42): 5654–5661, doi: [10.1016/j.vaccine.2015.08.066](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.066), indexed in Pubmed: [26320420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320420/).
6. Vilajeliu A, Goncé A, López M, et al. PERTU Working Group. Combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy: transfer of maternal pertussis antibodies to the newborn. *Vaccine*. 2015; 33(8): 1056–1062, doi: [10.1016/j.vaccine.2014.12.062](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.062), indexed in Pubmed: [25573035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25573035/).
7. Winter K, Cherry J, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 64(1): 9–14, doi: [10.1093/cid/ciw633](https://doi.org/10.1093/cid/ciw633).
8. Wong CY, Thomas NJ, Clarke M, et al. Maternal uptake of pertussis cocooning strategy and other pregnancy related recommended immunizations. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(5): 1165–1172, doi: [10.1080/21645515.2015.1019188](https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1019188), indexed in Pubmed: [25874807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25874807/).
9. Abu Raya B, Bamberger E, Almog M, et al. Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity. *Vaccine*. 2015; 33(16): 1948–1952, doi: [10.1016/j.vaccine.2015.02.059](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.059), indexed in Pubmed: [25744227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25744227/).
10. Larson HJ. Maternal immunization: The new “normal” (or it should be). *Vaccine*. 2015; 33(47): 6374–6375, doi: [10.1016/j.vaccine.2015.08.061](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.061), indexed in Pubmed: [26320418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320418/).
11. Maertens K, Cobore RN, Huygen N, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Result of a prospective controlled cohort study. *Vaccine*. 2016; 34: 142–150.
12. Hayles EH, Cooper SC, Wood N, et al. What predicts postpartum pertussis booster vaccination? A controlled intervention trial. *Vaccine*. 2015; 33(1): 228–236, doi: [10.1016/j.vaccine.2014.10.074](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.074), indexed in Pubmed: [25444794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444794/).
13. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA*. 2014; 312(18): 1897–1904, doi: [10.1001/jama.2014.14825](https://doi.org/10.1001/jama.2014.14825), indexed in Pubmed: [25387187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387187/).
14. Laenen J, Roelants M, Devlieger R, et al. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. *Vaccine*. 2015; 33(18): 2125–2131, doi: [10.1016/j.vaccine.2015.03.020](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.020), indexed in Pubmed: [25796339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25796339/).
15. Gabutti G, Azzari Ch, Bonanni P, et al. Human Vaccines and Immunotherapeutics: News. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015; 11(6): 1298–1300, doi: [10.1080/21645515.2015.1056660](https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1056660).
16. Vilajeliu A, Ferrer L, Munros J, et al. PERTU Working Group. Pertussis vaccination during pregnancy: Antibody persistence in infants. *Vaccine*. 2016; 34(33): 3719–3722, doi: [10.1016/j.vaccine.2016.05.051](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.051), indexed in Pubmed: [27265448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27265448/).
17. Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2015; 125(1): 212–226, doi: [10.1097/AOG.0000000000000581](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000581), indexed in Pubmed: [25560127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25560127/).
18. Maertens K, Hoang TT, Nguyen TD, et al. The Effect of Maternal Pertussis Immunization on Infant Vac-

- cine Responses to a Booster Pertussis-Containing Vaccine in Vietnam. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(suppl 4): S197–S204, doi: [10.1093/cid/ciw551](https://doi.org/10.1093/cid/ciw551), indexed in Pubmed: [27838673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838673/).
19. Petousis-Harris H, Walls T, Watson D, et al. Safety of Tdap vaccine in pregnant women: an observational study. *BMJ Open*. 2016; 6(4): e010911, doi: [10.1136/bmjopen-2015-010911](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010911), indexed in Pubmed: [27091823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27091823/).
 20. Forsyth K, Plotkin S, Tan T, et al. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics*. 2015; 135(6): e1475–e1482, doi: [10.1542/peds.2014-3925](https://doi.org/10.1542/peds.2014-3925), indexed in Pubmed: [25963002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25963002/).
 21. Cherry JD. Pertussis in Young Infants Throughout the World. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(suppl 4): S119–S122, doi: [10.1093/cid/ciw550](https://doi.org/10.1093/cid/ciw550), indexed in Pubmed: [27838663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838663/).
 22. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, et al. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(7): 829–836, doi: [10.1093/cid/ciw027](https://doi.org/10.1093/cid/ciw027), indexed in Pubmed: [26797213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797213/).
 23. Sedighi I, Karimi A, Amanati A. Old Disease and New Challenges: Major Obstacles of Current Strategies in the Prevention of Pertussis. *Iran J Pediatr*. 2016; 26(4): e5514, doi: [10.5812/ijp.5514](https://doi.org/10.5812/ijp.5514), indexed in Pubmed: [27729960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729960/).
 24. Zamir CS, Dahan DB, Shoob H. Pertussis in infants under one year old: risk markers and vaccination status--a case-control study. *Vaccine*. 2015; 33(17): 2073–2078, doi: [10.1016/j.vaccine.2015.02.050](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.050), indexed in Pubmed: [25728322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728322/).
 25. Liko J, Koenig WJ, Cieslak PR. Cieslak Suffer the Infants: A severe case of Pertussis in Oregon. *Public Health Reports*. 2012; 130.
 26. Beard FH. Pertussis immunisation in pregnancy: a summary of funded Australian state and territory programs. *CDI*. 2015; 39(3).
 27. Mrożek-Budzyn D. Wakcynologia praktyczna. Wyd. VI. 2016.